

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Centro de Bioética

O controlo da dispneia nas doenças neurodegenerativas: o contributo dos cuidados paliativos

Ana Rita Azevedo Enriquez

JUNHO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Centro de Bioética

O controlo da dispneia nas doenças neurodegenerativas: o contributo dos cuidados paliativos

Ana Rita Azevedo Enriquez

Orientado por:

Dr. Paulo Reis Pina

JUNHO'2019

RESUMO

A dispneia é um sintoma de etiologia multifactorial e resulta da interação entre diferentes mecanismos fisiopatológicos, em particular nos indivíduos com doença avançada. É um dos sintomas mais prevalentes e desconcertantes em cuidados paliativos e, quando não controlado, causa grande limitação funcional e impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.

Nas doenças neurodegenerativas (DNG), a dispneia resulta principalmente do aumento do esforço respiratório, devido a uma diminuição da força muscular. Numa fase mais tardia existem perturbações centrais da ventilação e acumulação de secreções. A prevalência pode alcançar os 85% em algumas das DNG, aumentando gradualmente em frequência e intensidade até à fase final de vida.

A avaliação da dispneia baseia-se na utilização de escalas de autoavaliação que, apesar de serem o método recomendado pela *American Thoracic Society*, não são aplicáveis em indivíduos com DNG avançadas, visto que apresentam frequentemente perturbações cognitivas, comunicativas ou do estado de consciência. O desenvolvimento de novas escalas que não se baseiem na autoavaliação, como a RDOS, pode ser um caminho promissor para a avaliação da dispneia nestes doentes e para a real determinação da prevalência deste sintoma em cuidados paliativos.

O controlo da dispneia nas DNG pode revelar-se um desafio particularmente difícil na prática clínica e requer frequentemente a conjugação de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. O uso de opióides, VNI e a reabilitação pulmonar são as estratégias que apresentam eficácia comprovada no alívio da dispneia nas diferentes DNG abordadas neste trabalho. As restantes estratégias abordadas, apesar de apresentarem benefícios em alguns doentes, carecem ainda de melhor evidência científica.

É necessário continuar a investigar métodos de avaliação e a eficácia das estratégias de controlo da dispneia nas DNG e definir normas orientadoras para a abordagem da dispneia nestes doentes.

Palavras-chave: Dispneia, Cuidados Paliativos, Doenças Neurodegenerativas

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Dyspnoea is a multifactorial symptom that derives from the interaction between different pathophysiological mechanisms, particularly in advanced disease. It's one of the most prevalent and distressing symptoms observed in palliative care and can be the source of great functional limitation and negative impact on one's quality of life, if not correctly managed.

In neurodegenerative diseases, dyspnoea arises mainly from greater respiratory effort because of muscle weakness, and on later stages of the disease also because of respiratory centre disturbances and reduced clearance of secretions. Its prevalence can be as high as 85% in some neurodegenerative diseases and will increase continually in frequency and intensity until the last phase of life.

The assessment of dyspnoea is based on self-report measure scales that, although being the recommended method by *American Thoracic Society*, cannot be used on patients with advanced neurodegenerative disease who are incapable of communicating, have impaired cognitive function or are unconscious. The development of new scales like RDOS that are not based on self-report may represent some progress towards new ways of evaluating dyspnoea in these patients and on determining a more accurate prevalence of this symptom in palliative care.

Dyspnoea management on neurodegenerative diseases might be a difficult challenge in clinical settings and generally requires a combination of pharmacological and non-pharmacological therapies: opioids, non-invasive ventilation and pulmonary rehabilitation are the only ones that have shown scientific evidence regarding their effectiveness on dyspnoea relief on the neurodegenerative diseases mentioned in this paperwork. The remaining referred strategies, although improving dyspnoea in some patients, still need more investigation to show scientific evidence.

There's a need for more investigation regarding evaluation methods and dyspnoea management strategies' effectiveness on neurodegenerative diseases in order to define specific dyspnoea management guidelines for these patients.

Key words: Dyspnea, Palliative Care, Neurodegenerative Disorders

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	7
1. DISPNEIA	9
1.1. DEFINIÇÃO	9
1.2. FISIOLOGIA E QUALIDADES DA DISPNEIA	10
1.3. COMPONENTE AFETIVA DA DISPNEIA	12
1.4. PREVALÊNCIA E IMPACTO EM CUIDADOS PALIATIVOS	13
2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	15
2.1. TRAJECTÓRIA DAS DNG E NECESSIDADES PALIATIVAS	15
2.2. DISPNEIA NAS DNG	17
2.2.1. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)	17
2.2.2. DOENÇA DE PARKINSON (DP)	19
2.2.3. DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) E OUTRAS DEMÊNCIAS	20
2.2.4. ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)	22
3. ABORDAGEM DA DISPNEIA EM CUIDADOS PALIATIVOS	24
3.1. AVALIAÇÃO DA DISPNEIA	24
3.2. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA	27
3.2.1. OPIÓIDES	27
3.2.2. BENZODIAZEPINAS	28
3.2.3. OXIGENOTERAPIA	28
3.2.4. FUROSEMIDA INALADA	29
3.2.5. ANTICOLINÉRGICOS	29
3.2.6. SEDAÇÃO PALIATIVA	30
3.3. TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA	30
3.3.1. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA (VNI)	30
3.3.2. VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA (VMI)	31
3.3.3. REABILITAÇÃO PULMONAR E TERAPIA RESPIRATÓRIA	32
3.3.4. MEDIDAS GERAIS DE APOIO	33
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	34
CONCLUSÃO	35
BIBLIOGRAFIA	37

ÍNDICE DE ABREVIACÕES

CP – Cuidados Paliativos

DHA– Doença de Alzheimer

DNG – Doenças Neurodegenerativas

DP – Doença de Parkinson

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

EM – Esclerose Múltipla

FDV – Fim de vida

FVC – Capacidade Vital Forçada

QDV – Qualidade de vida

RDOS – Respiratory Distress Observation Scale

VMI – Ventilação mecânica invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

INTRODUÇÃO

A medicina paliativa, centrada na prevenção e alívio multidimensional do sofrimento de pessoas com doenças avançadas, incuráveis e progressivas, tem evoluído drasticamente ao longo dos últimos anos. Por um lado, com os avanços médicos e tecnológicos e a melhoria das condições de vida, tem-se assistido gradualmente ao envelhecimento populacional. Atualmente estima-se que das cerca de 20 milhões de pessoas que necessitam de cuidados paliativos (CP) por ano, 69% são adultos com idade superior a 60 anos.^{1,2} Por outro lado, se no final do século XX os CP eram tradicionalmente prestados a doentes oncológicos e respetivas famílias, hoje verifica-se uma expansão destes cuidados a doenças crónicas não oncológicas, nomeadamente insuficiências de órgão avançadas, HIV/SIDA e doenças neurodegenerativas (DNG), que no seu conjunto representam cerca de 66% dos doentes com necessidade de CP.^{1,2}

Estes doentes representam diferentes desafios pois, apesar de algumas das suas necessidades se sobreporem às dos doentes oncológicos, têm também aspectos inerentes à sua doença que devem ser tidos em conta³: Os doentes não oncológicos são, no último ano de vida, geralmente mais velhos, têm um declínio de funções mais gradual e uma incapacidade funcional superior e mais prolongada, apresentando maior probabilidade de morrer em instituições de saúde.^{3,4}

Dentro do grupo de doenças crónicas não oncológicas, as DNG assumem-se como um conjunto de patologias que, embora sejam doenças degenerativas, com envolvimento multiorgânico e prolongadas, não são habitualmente tratadas em CP.⁵ Os indivíduos com DNG representam um desafio para neurologistas e paliativistas, não só pela complexidade destas doenças, mas também pela elevada variabilidade de sintomas, complicações e taxa de progressão que existe entre diferentes DNG e entre diferentes indivíduos com a mesma doença.⁶ Parecem existir dificuldades por parte dos neurologistas na referenciação destes doentes, por receio de induzirem sensação de desesperança nos mesmos ou por desconhecerem a relevância dos CP nestas doenças, mas também alguma relutância por parte dos paliativistas em receber estes doentes neurológicos devido à sua complexidade.^{7,8}

Do diverso leque sintomatológico que estes doentes apresentam ao longo das várias fases da progressão da doença, a dispneia é um sintoma prevalente e debilitante que se pode manifestar durante longos períodos até ao fim de vida (FDV),

condicionando limitações importantes para estes doentes.^{9,10} A abordagem da dispneia no contexto de CP tem sido alvo de vários estudos nos últimos tempos, no entanto a informação disponível é ainda limitada, centrando-se particularmente em doenças cardiopulmonares. Numa revisão sistemática sobre a prevalência de diferentes sintomas em doenças oncológicas *vs.* não oncológicas em CP, que incluiu 143 estudos, 73 avaliavam a dispneia e, desse conjunto, apenas 7 estudos (<5% do total) avaliavam este sintoma no contexto de DNG.⁸

Sendo a dispneia um sintoma multifatorial e com diferentes mecanismos etiológicos que condicionam diferentes terapêuticas, não é possível adaptar integralmente a informação existente relativa a outras patologias para as DNG, sendo por isso necessária uma abordagem orientada para este grupo de doenças.⁹

Esta revisão tem assim como principais objetivos: a caracterização da dispneia enquanto sintoma, a sua forma de apresentação e prevalência nas DNG mais frequentemente encontradas na população paliativa – Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla (EM), Doença de Parkinson (DP) e Doença de Alzheimer (DA) – e a abordagem da dispneia em CP nestas doenças.

1. DISPNEIA

1.1. Definição

De acordo com a *American Thoracic Society*, a dispneia define-se como “uma experiência subjetiva de desconforto respiratório que consiste em sensações qualitativamente distintas e de intensidade variável”.¹⁰

A dispneia, tal como a dor, depende do reconhecimento e interpretação do indivíduo que a experiencia. Tem início na estimulação de múltiplos receptores aferentes, pulmonares e extrapulmonares, cuja integração no córtex cerebral e posterior interpretação do sintoma dependem de diferentes factores fisiológicos, psicológicos, espirituais e sociais. Estes fatores no seu conjunto constituem o conceito de “dispneia total” (Figura 1) e serão então responsáveis pelas diferentes formas de apresentação descritas pelos doentes.^{10,11} Este sintoma pode acompanhar-se de sinais que habitualmente traduzem dificuldade respiratória, como a taquipneia, o uso de músculos acessórios e a tiragem, e que devem ser caracterizados durante o exame objetivo. No entanto, deve ter-se sempre em consideração que a dispneia é um sintoma subjetivo e que a presença ou ausência destes sinais pode não se correlacionar com a gravidade da dispneia ou com o impacto negativo que esta tem num determinado doente.^{10,12}

A dispneia é assim um sintoma complexo, de etiologia multifatorial e que se pode manifestar nas diferentes dimensões de um indivíduo, existindo uma correlação entre a qualidade da dispneia e o mecanismo fisiológico subjacente.¹¹ A identificação destas diferentes qualidades parece ser importante para a avaliação da causa e tratamento direcionado da dispneia.¹⁰

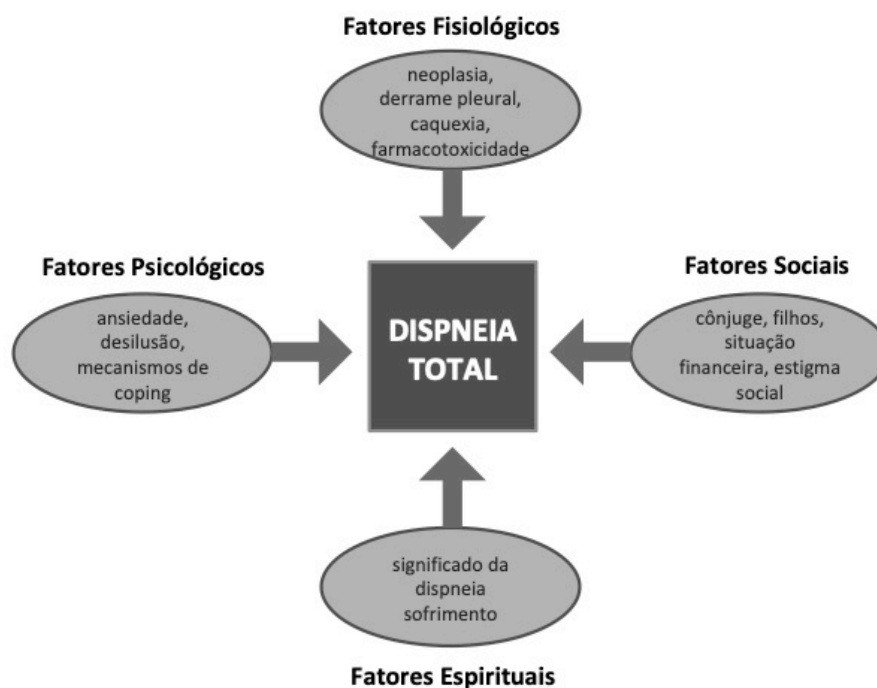


Figura 1 – Modelo biopsicossocial do conceito de “Dispneia Total”. Fonte: Kamal AH, et al¹²

1.2. Fisiologia e Qualidades da Dispneia

A respiração é habitualmente um processo involuntário e automático, regulado a nível cortical de forma inconsciente à custa de um sistema de *gating* sensorial, que permite a troca constante de estímulos aferentes e eferentes sem sobrelotar o sistema nervoso central com informação sensorial irrelevante. A ativação deste sistema de *gating* (*gate-in*) perante determinados estímulos aferentes desencadeia a percepção consciente da respiração, produzindo uma sensação que é alvo de um processamento afetivo que a irá caracterizar como desconfortável ou ameaçadora, originando assim a dispneia.¹³

Não se conhece atualmente quantas formas distintas de dispneia existem, nem se essa diferença reside apenas em mecanismos fisiológicos independentes ou se será antes uma diferença semântica, em que mecanismos idênticos se expressam de forma distinta em função de factores sociais ou culturais.¹³ Apesar disso, a evidência científica actual sustenta que diferentes fontes de estímulos parecem ser responsáveis por sensações respiratórias de qualidade e intensidade distintas, existindo pelo menos

três qualidades de dispneia identificadas¹⁰:

- Esforço respiratório – tem origem na dissociação entre estímulos eferentes (cópias dos comandos emitidos pelo córtex motor) e aferentes (receptores pulmonares e extrapulmonares), traduzindo um trabalho respiratório insuficiente para as necessidades ventilatórias exigidas naquela situação (Figura 2). Frequentemente referido por doentes com doenças cardiopulmonares, DPOC ou com diminuição da força da musculatura respiratória, como acontece em várias doenças neuromusculares.^{10,11}
- Aperto torácico – relacionado com a broncoconstrição, por estimulação de mecano- e quimiorreceptores do parênquima pulmonar, referido principalmente por doentes asmáticos. É um tipo de dispneia associado com frequência à sensação de esforço respiratório, tendo sido questionada a existência de um mecanismo fisiológico comum. No entanto verificou-se que a ventilação mecânica destes doentes permite reduzir a sensação de esforço, mas não diminui a sensação de aperto torácico, por não ter ação a nível dos receptores do parênquima pulmonar, comprovando assim a sua individualidade fisiológica.^{10,14}
- Fome de ar – surge por estimulação de receptores periféricos (Figura 2) em situações de hipóxia, hipercapnia, acidose ou exercício, levando a um aumento do *drive* ventilatório e à sensação de respiração insuficiente, particularmente em indivíduos com capacidade de resposta às necessidades ventilatórias diminuída, não sendo específica de nenhuma patologia. Apesar de o mecanismo de dissociação de estímulos ser semelhante ao da sensação de esforço respiratório, neste último as eferências têm como ponto de partida o córtex cerebral e resultam num aumento voluntário do *drive* ventilatório, ao passo que a sensação de fome de ar tem origem em eferências provenientes tronco cerebral que aumentam o *drive* de forma espontânea.^{10,14}

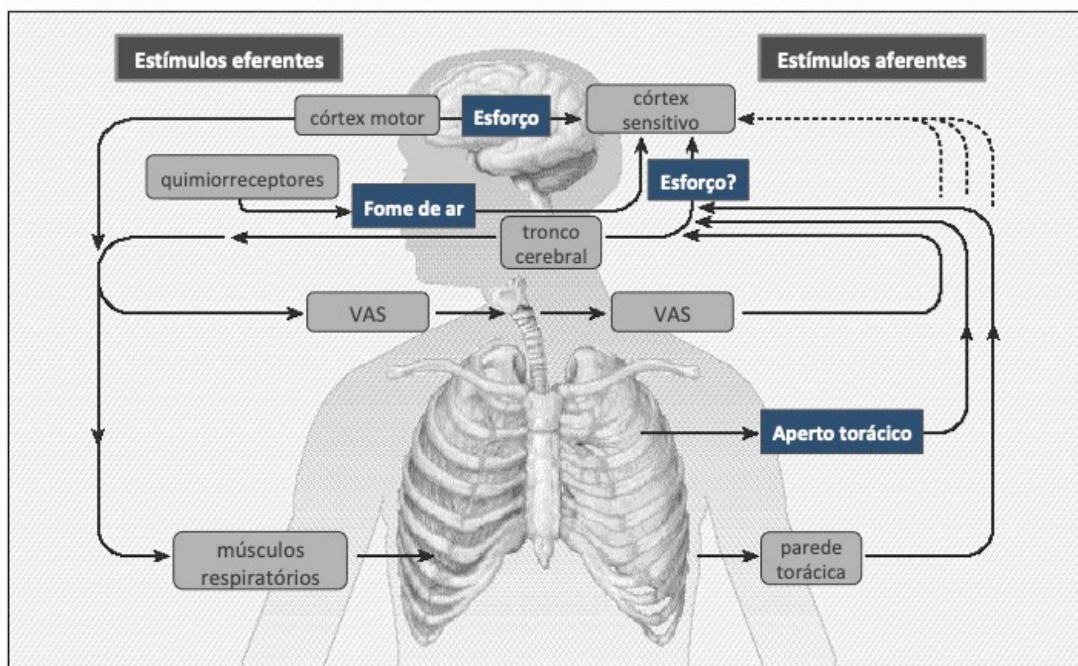


Figura 2 – Estímulos eferentes e aferentes que contribuem para as qualidade de dispnéia. Fonte: Beach D, Schwartzstein RM¹¹

A divisão da dispnéia em diferentes qualidades e respetivos mecanismos subjacentes é de mais difícil execução na prática clínica, uma vez que a maioria dos doentes, particularmente aqueles que têm doença avançada, apresentam várias alterações fisiológicas em simultâneo, resultando na apresentação clínica de várias formas de dispnéia, muitas vezes interdependentes entre si.^{10,11}

1.3. Componente Afetiva da Dispneia

Para além da qualidade e intensidade, a dispnéia contempla também uma componente afectiva, independente das anteriores.

O processamento afectivo da dispnéia envolve a ativação de estruturas cortico-límbicas, sobreponíveis às regiões ativadas no processamento afectivo da dor, que são responsáveis por desencadear sensações de desconforto ou de stress perante determinado estímulo aferente, através de vias corticais paralelas às vias somatossensitivas activadas pelo mesmo estímulo.^{13,14}

A componente afectiva da dispnéia pode ser descrita segundo um modelo de resposta em duas fases: numa primeira fase, a sensação de desconforto respiratório inicial leva à evicção imediata do estímulo que lhe deu origem; na segunda fase, a longo prazo dá-se o desenvolvimento de uma resposta emocional e de mecanismos

adaptativos, como por exemplo alterações do estilo de vida, que previnam nova exposição ao estímulo.¹³

O estado afetivo do doente tem repercussão na forma como este percebe a dispneia. Os indivíduos com níveis elevados de ansiedade ou depressão têm maior percepção do sintoma; por outro lado, a própria dispneia pode desencadear maiores níveis de stress emocional, ansiedade e depressão, originando uma espiral de impacto negativo ao nível da gravidade da doença, adesão terapêutica, número de internamentos e mortalidade destes doentes.^{12,13} Este facto é de particular interesse na área de CP, onde existe uma elevada prevalência de ansiedade e stress emocional nos doentes, com repercussão na sua qualidade de vida (QDV) e conforto.¹⁵

A forma como a dispneia é vivenciada não se limita ao próprio doente. Num estudo mais recente, verificou-se que a observação de um indivíduo com dispneia é suficiente para desencadear sensação de dispneia ligeira a moderada e estados afectivos negativos nos observadores, particularmente naqueles com níveis mais elevados de empatia.¹⁶ Os familiares, cuidadores e profissionais de saúde que lidam com este tipo de doentes diariamente, como acontece em doentes em CP, estão desta forma sujeitos a mais sofrimento, preocupação com o doente e vêem assim a sua QDV diminuída. Onde, a abordagem da dimensão emocional da dispneia é também crucial para se alcançar o conforto do doente e respetiva família.

1.4. Prevalência e Impacto em Cuidados Paliativos

A dispneia é dos sintomas mais frequentes e stressantes em indivíduos com doenças avançadas, particularmente no FDV.¹⁴ Pode manifestar-se como elemento da história natural da doença, como intercorrência ou apenas como um dos sintomas que compõem o leque sintomático da fase terminal de vida. Representa cerca de 10% dos motivos de consulta em CP e o 4º motivo mais frequente de ida à Urgência em doentes em CP.¹²

A sua prevalência nas diferentes populações paliativas é variável: numa revisão sistemática que avaliou a prevalência de onze sintomas em doentes com diferentes patologias, a dispneia foi reportada por 90-95% dos doentes com DPOC, 10-70% dos doentes oncológicos, 60-88% dos doentes cardíacos e 11-62% dos doentes com HIV-SIDA, sendo no total mencionada por mais de 50% de todos os doentes.¹⁷

A prevalência da dispneia em doentes em CP depende também da fase da doença em que estes se encontram e a sua intensidade enquanto sintoma é tanto maior quanto

mais próximo do FDV.^{12,15} Num estudo de coorte realizado numa Unidade de CP, que incluiu 5862 doentes, verificou-se que os doentes não oncológicos manifestaram dispneia mais intensa e mais constante ao longo do tempo em relação aos doentes oncológicos (que reportavam o sintoma numa fase mais terminal e com agravamento a 10 e a 3 dias antes da morte). Ao longo deste estudo, a percentagem de doentes com dispneia aumentou de 50%, três meses antes da morte, para 65% nos momentos que antecederam o FDV.¹⁸

Num outro estudo que avaliou uma população paliativa, a dispneia foi o 7º sintoma mais observado e cerca de 50% desses doentes classificou a dispneia como “grave”, piorando progressivamente nos últimos três meses de vida.¹²

Há que ter em consideração que muitos destes estudos de prevalência se baseiam na avaliação da dispneia através de escalas e questionários de autoavaliação por parte dos doentes, pelo que os indivíduos gravemente doentes, com alterações cognitivas ou do estado de consciência e, como tal, incapazes de comunicar, são habitualmente excluídos dos estudos, resultando numa subestimação da verdadeira prevalência da dispneia na população em CP.¹⁹

A evidência disponível atualmente sugere a existência de um conjunto de sinais e sintomas – onde se incluem a dor, dispneia, fadiga – que são manifestados no FDV por doentes em CP com diferentes doenças de base, o que leva a acreditar na existência de uma via de morte comum a muitos dos indivíduos com doença avançada.¹⁷ A dispneia é assim incluída frequentemente em modelos prognósticos de mortalidade em diferentes doenças e contextos, como por exemplo no *Palliative Prognostic Score* que estratifica doentes em grupos de risco com base na probabilidade de sobrevivência aos 30 dias.¹²

Além da relação deste sintoma com a mortalidade, os doentes com dispneia tendem a perder gradualmente a sua independência, isolar-se da família e sociedade, não sendo infrequente a coexistência de ansiedade, depressão e sentimentos gerais de tristeza e insatisfação nesta população, que por sua vez são fatores de risco de agravamento da dispneia.¹⁴ Quando não tratada, a dispneia revela-se deste modo um sintoma debilitante e pode prolongar-se por longos períodos, particularmente em doentes com doenças de progressão lenta, até alcançar um ponto de incurabilidade nas fases mais avançadas. Representa assim um fator de ansiedade e stress, com sofrimento e limitação funcional, cognitiva e social dos doentes, o que por sua vez terá um impacto negativo no seu prognóstico.

2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

2.1. Trajectória das DNG e Necessidades Paliativas

As DNG compreendem um conjunto heterogéneo de patologias. Esta heterogeneidade verifica-se não só entre as diferentes doenças neurológicas, mas também entre indivíduos com a mesma doença.

Nem todas as DNG têm as mesmas necessidades paliativas e é importante conhecer a progressão e características específicas de cada doença para determinar quando referenciar e qual a melhor abordagem em CP. Enquanto a maioria dos doentes com ELA necessita de uma intervenção praticamente desde o diagnóstico, indivíduos com DP têm habitualmente uma evolução lenta e prolongada, com bom prognóstico, e a abordagem paliativa restringe-se a doentes com rápido declínio funcional ou nas fases terminais de vida.⁶ Esta variação na prestação de CP parece então estar relacionada com a trajectória da doença e não com a sua prevalência na população.⁵

Apesar da variabilidade observada, são doenças que apresentam uma trajectória de deterioração progressiva e prolongada, que pode variar entre meses a anos, existindo algumas necessidades comuns a diferentes doentes e respectivas famílias, particularmente na abordagem paliativa no FDV.⁶ Tendo em conta o padrão de progressão destas doenças, foi sugerido um modelo de intervenção “episódica” dos CP, contrastando com os modelos de intervenção tradicional nos períodos mais próximos da morte. Deste modo, existiria uma interação constante entre CP e as outras especialidades envolvidas, com intervenção no doente em momentos chave (*trigger points*), em vez de uma transferência de funções apenas no FDV (Figura 3).^{5,6}

Comparativamente ao doentes oncológicos, que constituem uma percentagem importante da população em CP, nos indivíduos com DNG é comum a coexistência de incapacidade física e cognitiva, sendo necessária a antecipação do controlo de sintomas e a discussão sobre os desejos do doente relativamente aos cuidados em FDV numa fase ainda precoce da doença. Caso se aguardasse para tomar decisões nas fases mais tardias da trajectória das DNG, os doentes poderiam encontrar-se já incapaz de comunicar e transmitir as suas vontades.^{3,6} Esta abordagem antecipatória pode revelar-se particularmente difícil para certos doentes e respectivas famílias, aumentando a ansiedade e sofrimento psicológico se não orientados de forma cuidada.⁶

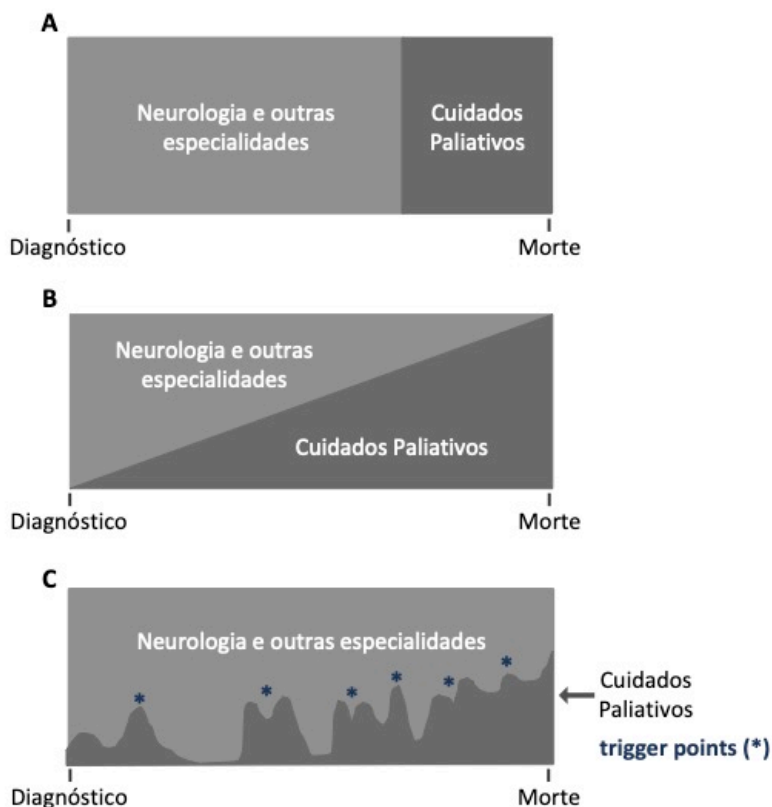


Figura 3 – Modelos de intervenção de Cuidados Paliativos: (A) Modelo tradicional de intervenção tardia dos CP; (B) Modelo de envolvimento precoce e crescente dos CP; (C) Modelo de envolvimento dinâmico dos CP em diferentes momentos da doença, baseado em *trigger points*. Fonte: Oliver D, Silber E⁶

Verifica-se também em indivíduos com DNG maior recurso ao suicídio, eutanásia e morte medicamente assistida, relativamente a outras populações. Na Holanda, onde não existe penalização da eutanásia, cerca de 20% dos doentes com ELA recorre a este método comparativamente a 5% dos doentes oncológicos.²⁰ Já em doentes com EM, a taxa de mortalidade padronizada por suicídio é cerca de duas vezes superior à da população geral.²¹ Também na DP parece existir maior ideação suicida (31% vs 2% na população geral), particularmente em doentes com sintomas motores e não motores mais severos.²²

É importante identificar e esclarecer precocemente dúvidas, medos e inseguranças, que por vezes podem não corresponder à realidade: relativamente à ELA, cerca de 94% dos doentes tem uma morte considerada tranquila, e não por sufocação como muitos dos doentes temem.²⁰ A intervenção paliativa nas DNG deve não só assegurar o tratamento dos principais sintomas físicos destes doentes mas também prestar o apoio psicológico necessário para maximizar o conforto em todas as esferas do doente e da sua família.

2.2. Dispneia nas DNG

A dispneia é um sintoma comum a diferentes doenças neurológicas, podendo estar diretamente relacionada com a doença de base, ser secundária a outras situações clínicas coexistentes (ex.: patologia cardíaca) ou ainda integrar apenas o quadro sintomático comum do estadio terminal destes doentes.²³ Não se conhece a prevalência exacta da dispneia na globalidade das DNG, sendo este valor variável para cada uma das doenças.

A dispneia observada nas DNG depende maioritariamente de dois mecanismos fisiopatológicos: o aumento da sensação de esforço respiratório e a dissociação eferente-reaferente.⁹ Os mecanismos específicos de dispneia nas diferentes DNG serão abordados nas secções respectivas a cada uma destas doenças.

Uma das situações comuns a várias DNG é o risco aumentado de pneumonia.²³ De facto, a causa de morte nos doentes com DNG é habitualmente por uma complicação de doença crónica (da qual é exemplo a pneumonia) e não a doença de base *per se*.⁷ Este risco aumenta particularmente nos doentes já maioritariamente imobilizados, com disfagia e com diminuição marcada da força muscular, aumentando assim a acumulação de secreções no trato respiratório e existindo menor reflexo de tosse que impeça a aspiração de resíduos alimentares ou eliminação de secreções.²³

A dispneia é habitualmente vista pelos doentes, familiares e cuidadores como um lembrete da incurabilidade e progressão da sua doença.²⁴ Num estudo recente que pretendia identificar os motivos responsáveis pela manifestação de vontade de morrer em diferentes grupos de doentes em CP, os doentes neurológicos reconheceram como um dos principais motivos o aparecimento de dispneia, associado a medo de sufocação, e o momento de decisão de necessidade de suporte respiratório.²⁵

Este sintoma tem assim grande impacto na QDV destes indivíduos, não só pelo estigma associado a estas doenças, mas também por ser difícil de identificar e controlar nas fases mais avançadas, visto que estes doentes se encontram muitas vezes incapazes de comunicar o desconforto que este sintoma provoca por apresentarem alterações cognitivas que se instalam no curso da doença.

2.2.1. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

As doenças do neurónio motor englobam um conjunto de patologias que afetam o 1º e/ou 2º neurónios motores, das quais a ELA é a mais frequente e

aquela que apresenta manifestações mais graves. A ELA é também a principal doença neurológica observada em CP.⁷

É uma doença incurável, com uma incidência mundial de aproximadamente 2/100000 por ano e cujo prognóstico é de 2 a 4 anos desde o início dos sintomas, no entanto cerca de 25% sobrevive até 5 anos e 5% até 10 anos.^{7,26} Em Portugal, estima-se que a prevalência seja de 10/100000 habitantes.²⁷ Caracteriza-se por uma degeneração progressiva dos neurónios motores, causando fasciculações e espasticidade, com perda gradual da força muscular e posterior atrofia a nível dos membros, músculos respiratórios, da deglutição, entre outros. A principal causa de morte nestes doentes é insuficiência respiratória, habitualmente associada a infeção, sendo por essa razão utilizada a taxa de declínio da função respiratória como um indicador de prognóstico.^{9,26,28}

A dispneia é um dos sintomas mais comuns e bastante marcado nos indivíduos com ELA, com uma prevalência que alcança os 85%.²⁴ Resulta da degenerescência dos neurónios motores a nível cervical, originando diminuição da força muscular do diafragma e músculos intercostais.²⁹ A degeneração neuronal leva a um aumento do *drive* necessário para a ativação dos neurónios remanescentes, ou seja, para desencadear determinada resposta motora tem de haver maior ativação neuronal comparativamente a indivíduos saudáveis, aumentando assim o *mismatch* eferente-reaferente e a sensação de esforço respiratório.⁹

Além do mecanismo diretamente relacionado com a diminuição da força muscular, a dispneia na ELA pode ter origem:^{30,31}

- 1) na acumulação de secreções no aparelho respiratório, pela ausência de um reflexo de tosse eficaz, dificultando desta forma a sua mobilização, mas também pela imobilização e hiperssialorreia;
- 2) no laringospasmo, que afecta particularmente doentes com envolvimento bulbar, e dura habitualmente poucos minutos;
- 3) na disfagia, que aumenta o risco de aspiração de resíduos para a via respiratória, de difícil mobilização devido ao reflexo de tosse ineficaz;
- 4) noutras patologias cardiorrespiratórias concomitantes ou prévias;
- 5) na componente afectiva, existindo uma correlação positiva entre a intensidade da dispneia e a ansiedade, que se agravam mutuamente.

A maioria dos doentes é assintomática até a Capacidade Vital Forçada (FVC) ser <50% do valor normal. Os primeiros sinais de dificuldade respiratória surgem no período noturno, manifestando-se por ortopneia, perturbações do sono com despertares frequentes, hiperonirismo, sonolência diurna e cefaleias (devido à hipoventilação e consequente retenção de CO₂).²⁸ Posteriormente, a dispneia torna-se também evidente durante o período diurno, sendo necessária a intervenção de medidas paliativas adequadas ao grau de dispneia presente em cada doente.²⁶

2.2.2. Doença de Parkinson (DP)

A DP é a doença do movimento mais comum nos países desenvolvidos, com uma incidência de 1-2/1000 por ano e uma prevalência de 1% na população acima dos 60 anos. Em Portugal, estima-se que afete cerca de 25000 pessoas. Resulta da perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra*, com redução da capacidade de execução de movimentos voluntários.^{27,32,33}

Os sintomas cardinais da DP são a bradicinésia, rigidez muscular e tremor. Além das alterações motoras que caracterizam esta doença, existem também sintomas não motores como a disautonomia, perturbações cognitivas, a dor e a dispneia, sendo esta última um sintoma frequente mas pouco caracterizado na DP.³⁴ A informação existente na literatura acerca da prevalência da dispneia na DP é ambígua, variando entre 11.5% (estudo PRIAMO) e 40% (numa população de doentes com sintomas flutuantes).³⁴ Um estudo mais recente auferiu uma prevalência de 39.2%, com uma correlação positiva entre a prevalência de dispneia e a gravidade da doença.³⁴ Apesar de comum, é um sintoma que habitualmente não é reconhecido pelos clínicos, uma vez que estes doentes apresentam sintomas motores marcados e intolerância ao exercício, que se podem sobrepor ou mascarar a dispneia existente.^{9,35}

Nos indivíduos com DP, a dispneia pode resultar de:

- 1) aumento da rigidez da parede torácica, com redução do *compliance* e expansão do tórax, causando insuficiência respiratória com padrão restritivo;³⁵
- 2) obstrução da via aérea superior, provocada por flutuações motoras das cordas vocais e estruturas supraglóticas devido a disfunção dos gânglios da

base e/ou por alterações súbitas e irregulares do fluxo respiratório, causando estreitamento momentâneo da via aérea e dificuldade respiratória com padrão obstrutivo;^{32,35}

- 3) perturbação do controlo central da ventilação, havendo uma resposta diminuída à hipercapnia e também à hipóxia, devido a uma degeneração dos neurónios dopaminérgicos também ao nível da medula e corpo carotídeo;³⁵
- 4) acumulação de secreções ou resíduos alimentares na árvore traqueobrônquica, quer por o reflexo de tosse ser ineficaz na sua mobilização de secreções quer pela disfagia e imobilização que também integram o quadro clínico destes doentes, podendo complicar-se de pneumonia;⁹
- 5) terapêutica anti-parkinsoniana – o uso prolongado de agonistas de dopamina derivados da ergotamina está associado a fibrose pleuropulmonar e derrame pleural, limitando assim os volumes pulmonares; também a levodopa pode induzir discinésias diafragmáticas, provocando uma dispneia intensa e rapidamente extenuante, ou originar dispneia através do fenómeno de *wearing-off*.^{35,36}

É importante salientar que a relação de causa-efeito da dispneia com a terapêutica anti-parkinsoniana é ainda controversa, existindo estudos contraditórios relativamente ao uso de levodopa, em parte pela grande heterogeneidade de doentes envolvidos nos estudos.³⁵

A dispneia na DP pode assumir-se como um sintoma flutuante, à semelhança dos sintomas motores, agravando com a progressão da doença. A causa de morte nestes doentes é habitualmente de etiologia respiratória, pelo que é particularmente importante o tratamento dos sintomas respiratórios no FDV.^{9,32}

2.2.3. Doença de Alzheimer (DA) e outras demências

As demências são síndromes clínicas caracterizadas pela perda gradual de pelo menos duas funções cognitivas, representando uma importante fatia do impacto produzido pelas doenças neurológicas no mundo. Estima-se que afectem globalmente cerca de 24 milhões de pessoas, representando a DA 60 a 80% dos

casos.³⁷ Em Portugal, mais de 10% da população sofre de demência, com igual relação percentual da DA relativamente à perspectiva global.²⁷

A DA, por ser a patologia demencial mais frequente, é descrita com maior detalhe nesta secção. Resulta de uma provável interação entre fatores genéticos e ambientais. Caracteriza-se pela deposição de placas de amiloide no espaço extracelular e acumulação de novos neurofibrilares no interior dos neurónios, com ativação de uma resposta neuroinflamatória, que são responsáveis a longo prazo pela neurodegeneração e consequente disfunção sináptica e perda neuronal, manifestando-se macroscopicamente por atrofia do córtex cerebral.³⁸

Na DA o quadro clínico inicia-se habitualmente por alterações da memória episódica, seguindo-se alterações de outras funções cognitivas, interferindo progressivamente com as atividades da vida diária, com um grau de dependência cada vez maior até ao final de vida. O prognóstico desde o momento do diagnóstico é cerca de 8,5 anos.³⁸

Apesar de a DA ser clinicamente distinta de outras demências, como a demência frontotemporal ou a demência por inclusão de corpos de Lewy, na fase mais avançada a apresentação clínica é muito semelhante entre todos os tipos de demência. Caracteriza-se por indivíduos com elevado grau de dependência para as tarefas básicas, muitas vezes incapazes de comunicar e imobilizados durante a maior parte do tempo.³⁷ A dor e a dispneia são os principais sintomas nas demências avançadas e a sua prevalência aumenta à medida que os doentes se aproximam do FdV.^{37,39} A prevalência de dispneia descrita na literatura nestes doentes é variável: numa população paliativa com patologia demencial, correspondendo a DA a 43% dos casos, a prevalência da dispneia foi de 35%, sem variação significativa entre doença avançada ou ainda em estadios mais iniciais³⁹; num outro estudo que avaliou a prevalência de sintomas nos últimos 3 dias de vida, a dispneia estava presente em 60% dos doentes com demência⁴⁰.

Na DA as áreas motora, sensitiva e visual costumam ser poupadas, pelo que a dispneia enquanto sintoma resultante diretamente de alterações neurológicas não é comum. A dispneia surge mais tarde no contexto de doença avançada, em doentes imobilizados, com algum grau de disfagia e, consequentemente, maior risco de aspiração – a pneumonia é a principal causa de morte identificada em indivíduos com DA.³⁷ Por vezes, a presença de síndrome de anorexia-caquexia, condiciona uma menor força muscular quer para os movimentos respiratórios

basais, quer para a mobilização de secreções no aparelho respiratório através da tosse, o que facilita o aparecimento ou agravamento da dispneia.

2.2.4. Esclerose Múltipla (EM)

A EM é uma doença neuroinflamatória desmielinizante, de natureza autoimune, que afecta o sistema nervoso central de forma multifocal, com predilecção pela medula, nervos ópticos e tronco cerebral.^{7,9}

Afecta 2.5 milhões de pessoas no mundo, cerca de 5000 pessoas em Portugal, e representa a principal causa de défice neurológico crónico em indivíduos jovens.^{7,27} Apesar da existência de algumas terapêuticas imunomoduladoras capazes de reduzir a sua atividade, a EM continua a ser uma doença incurável e a evolução clínica dos doentes é altamente variável: cerca de 85% dos doentes apresenta um padrão recidivante-remitente, com recuperação total ou parcial entre surtos; outros doentes apresentam um padrão crónico e progressivo, que se subdivide em primário e secundário, havendo neste caso um declínio contínuo e progressivo das funções neurológicas.^{9,41}

As manifestações da EM são muito variáveis, dependendo da localização, dimensão e número de lesões desmielinizantes, e incluem fraqueza muscular, espasticidade, perturbações da coordenação, fadiga, perda de visão e alterações cognitivas.^{42,43} As alterações a nível do aparelho respiratório não são habitualmente reconhecidas, uma vez que na EM estas surgem apenas quando as lesões atingem áreas relacionadas com a produção ou propagação de impulsos para os músculos respiratórios. Este facto parece explicar a baixa incidência de alterações respiratórias nas fases iniciais e com bom controlo da doença, aumentando a prevalência em doentes com EM em fase avançada.⁴³ Em função da localização das placas de desmielinização, os sintomas de dificuldade respiratória podem então resultar de:

- 1) diminuição da força e resistência dos músculos respiratórios, por desmielinização dos feixes motores – a libertação de citocinas inflamatórias durante as fases ativas da doença pode também por si só provocar atrofia das fibras musculares, contribuindo para o quadro de disfunção respiratória. O envolvimento da musculatura respiratória é gradual, atingindo primeiro os músculos abdominais, intercostais e o diafragma apenas em último;^{41,42}

2) perturbação do controlo da respiração, por afeção dos centros respiratórios localizados no tronco cerebral, podendo originar perda do controlo voluntário e/ou automático da respiração e padrões respiratórios anormais. Apesar de grave, esta causa não é comum mesmo em doentes com EM avançada.⁴³

A terapêutica prolongada com corticosteróides pode, em certos doentes, provocar astenia e miopatia, sendo por isso uma possível causa de fraqueza muscular.⁴¹

Apesar de apresentarem com frequência alterações da função respiratória, a manifestação de dispneia nos doentes com EM é incomum, não existindo informação objectiva relativamente à sua prevalência nestes doentes. O facto de os indivíduos com EM não referirem queixas dispneia deve-se em parte à limitação motora, com pouca capacidade de exercício, não desencadeando o movimento necessário para causar dispneia, mas também pelo facto de a disfunção dos músculos respiratórios ser mais marcada na expiração (passiva) do que na inspiração (ativa).^{41,42} Num estudo que avaliou a função respiratória de doentes com EM, apesar de nenhum dos indivíduos referir qualquer grau de dispneia para as atividades diárias, 32% reportaram dispneia com a prática de exercício respiratório moderado.⁴² Estes doentes evoluem assim de uma forma silenciosa, apresentando-se frequentemente com alterações significativas da função respiratória nos últimos períodos de vida, podendo apresentar graus ligeiros a moderados de dispneia.

A fase final da EM é pautada por elevado grau de imobilidade e fadiga, com fraqueza muscular, caquexia e défices nutricionais importantes, contribuindo no seu conjunto para risco aumentado de infeção, particularmente do aparelho respiratório, sendo também neste período que os doentes manifestam maior grau de dispneia.⁹ A morbimortalidade durante a fase terminal é elevada e cerca de 50% dos doentes morre devido a uma complicação respiratória. A pneumonia de aspiração, atelectasia e insuficiência respiratória aguda são as complicações respiratórias mais frequentes na EM avançada, sendo importante o seu reconhecimento precoce num doente com dispneia.^{41,42}

3. ABORDAGEM DA DISPNEIA EM CUIDADOS PALIATIVOS

3.1. Avaliação da dispneia

A avaliação de sintomas subjectivos como a dor e a dispneia é complexa, uma vez que a descrição depende da percepção de cada indivíduo, da forma como este expressa e descreve o sintoma.⁴⁴ No caso da dor, um longo trabalho tem sido desenvolvido no sentido de uniformizar o sintoma. A dispneia, pelo contrário, representa ainda um desafio nesta área. A *American Thoracic Society* defende que o melhor método de avaliação da dispneia é através de autoavaliação,⁴⁴ no entanto este sintoma não é de fácil descrição pelos doentes.

A avaliação da dispneia em CP deve ser assumida como um processo contínuo e deve permitir determinar a intensidade, impacto funcional, resposta a intervenções terapêuticas e também identificar causas potencialmente reversíveis, como a dispneia provocada pela acumulação de secreções ou devido a uma pneumonia, no caso das DNG. A medicina paliativa dispõe atualmente de mais de 50 escalas validadas de avaliação quantitativa e qualitativa da dispneia:

- 1) Escalas de avaliação unidimensional como a Escala Visual Analógica, Escala Numérica e Escala de Borg Modificada, que avaliam tendencialmente a intensidade da dispneia;^{12,44}
- 2) Escalas de avaliação da limitação funcional, como a Medical Research Council Dyspnea Scale, Baseline Dyspnea Index e Oxygen Cost Diagram;¹²
- 3) Escalas de avaliação multidimensional e de múltiplos sintomas como a Edmonton Symptom Assessment Scale e Memorial Symptom Assessment Scale, que deverão incluir a avaliação do impacto emocional da dispneia.¹⁴

Um dos principais problemas com estas escalas é o facto de os instrumentos de avaliação de dispneia desenvolvidos, particularmente os que avaliam vários sintomas em simultâneo, poderem não ser adequados a todas as populações paliativas, tendo a maioria dos mesmos sido estudada e validada em doenças cardiopulmonares e doenças oncológicas.⁴⁴ Outro problema é o facto de muitos dos doentes não se encontrarem capazes de comunicar na fase mais avançada da doença, como acontece nas DNG, quer seja por défice cognitivo quer por perturbações motoras, tornando a auto-avaliação da dispneia muito difícil, aumentando o risco de subdiagnosticar e não controlar devidamente o sintoma. Num estudo em doentes paliativos com alteração

cognitiva, apesar de a dispneia ser o principal sintoma registado, não estava a ser tratado em 23% dos doentes.⁴⁵

Para ultrapassar estas dificuldades, têm surgido novas escalas de avaliação, como a Respiratory Distress Observation Scale (RDOS). A RDOS é uma escala de avaliação observacional inicialmente testada e validada em doentes sob ventilação mecânica e sem alterações cognitivas, que avalia 8 parâmetros pontuados individualmente e cuja soma final permite aferir o grau de intensidade da dispneia através da observação (Figura 4). Foi desenvolvido um estudo que permitiu a validação desta escala em doentes terminais e/ou com perturbação cognitiva, sendo que 47% dos doentes incluídos tinham perturbação cognitiva grave e 23% estavam inconscientes. Apesar de 43% dos doentes do estudo terem diagnóstico de patologia demencial, o mesmo não incluiu nenhum doente com uma DNG como diagnóstico principal, tendo os autores alertado inclusive para o facto de ser necessária uma investigação específica em doentes com ELA avançada e que a aplicação da RDOS em doentes em estado *locked-in* poderia não ser benéfica, pois estes doentes apresentam alterações neuromusculares que impedem a avaliação de alguns dos parâmetros.⁴⁵

Mais recentemente têm sido conduzidos estudos para determinação dos pontos de corte na RDOS de forma a orientar o tratamento paliativo da dispneia, tendo-se concluído que uma pontuação igual ou superior a 3 é indicativo para iniciar palição do sintoma e que o objetivo do tratamento é atingir uma pontuação entre 0 e 2, traduzindo pouco ou nenhum sofrimento respiratório para o doente.⁴⁶

A observação sistemática de comportamentos associados a dificuldade respiratória pode ser uma alternativa à autoavaliação em doentes incapazes de reportar o sintoma, permitindo um maior reconhecimento da dispneia nestes doentes e monitorizar a eficácia das medidas de controlo sintomático. A longo prazo também irá permitir a sua inclusão em estudos de prevalência e controlo da dispneia, já que são frequentemente excluídos os doentes com DNG por não conseguirem utilizar as escalas de autoavaliação habituais destes estudos.⁴⁵

Respiratory Distress Observation Scale ©
(tradução em português)

Parâmetro	0 pontos	1 ponto	2 pontos	TOTAL
Frequência cardíaca	< 90 bpm	90 – 109 bpm	≥ 110 bpm	
Frequência respiratória	≤ 18 cpm	19 – 30 cpm	> 30 cpm	
Inquietação: movimentos não intencionais	Ausente	Movimentos ligeiros e ocasionais	Movimentos frequentes	
Respiração paradoxal: abdómen retrai na inspiração	Ausente		Presente	
Uso de músculos acessórios: elevação das clavículas na inspiração	Ausente	Ligeira elevação	Elevação marcada	
Ruído expiratório rude	Ausente		Presente	
Adejo nasal	Ausente		Presente	
Olhar de medo/temor	Ausente		Olhos abertos, sobrancelhas franzidas, músculos faciais tensos, boca aberta com dentes cerrados	
TOTAL				

Instruções para utilização:

1. A RDOS não substitui a auto-avaliação do doente, se possível.
2. A RDOS é uma escala de avaliação aplicável a indivíduos adultos.
3. A RDOS não pode ser utilizada em doentes paralisados por ação de um bloqueador neuromuscular.
4. As frequências cardíaca e respiratória devem ser determinadas durante 1 minuto (auscultar se necessário).
5. O ruído expiratório pode ser audível em doentes entubados através da auscultação.
6. Expressões de medo/temor:



Figura 4 – Respiratory Distress Observation Scale (RDOS) traduzida em português.

Fonte: Campbell ML, Templin T, Walch J.⁴⁵

A qualquer ponto da trajetória da doença, podem ser encontradas causas tratáveis de dispneia como pneumonia, derrame pleural ou laringospasmo, devendo a avaliação da dispneia nestes casos incluir também a eventuais métodos complementares de diagnóstico como a radiografia torácica, medição da saturação de oxigénio. Depois de identificada a causa pode ser instituída terapêutica dirigida, se essa for a preferência do doente e não incorrendo em distanásia. Com a aproximação do FDV, a dispneia torna-se gradualmente incurável e de difícil controlo, sendo aplicadas maioritariamente medidas de conforto ao doente. É ainda mais importante nesta fase a

correta avaliação do grau de sofrimento do doente com dispneia de forma a tentar proporcionar-lhe o máximo conforto até ao último dia de vida, confortando em simultâneo a família, por verem que o familiar não se encontra em sofrimento.

3.2. Terapêutica farmacológica

As terapêuticas farmacológicas para controlo da dispneia utilizadas em CP são comuns às diferentes DNG, uma vez que a trajectória do FDV é semelhante. Nas fases avançadas das diferentes DNG, as opções farmacológicas tornam-se limitadas devido ao compromisso da deglutição, malabsorção, interações medicamentosas por polimedicação e outras comorbilidades dos doentes, sendo necessário pensar em vias de administração alternativas à via oral.⁷

Além das classes farmacológicas referidas em seguida, devem também ser considerados os antibióticos, diuréticos e broncodilatadores em contexto de causa tratável de dispneia, desde que não se revelem como terapêutica fúteis para doentes em fase terminal ou cujo uso não desrespeite a vontade expressa pelo doente.²³

3.2.1. Opióides

Os opióides são a primeira linha terapêutica no controlo da dispneia moderada a intensa.³⁹ A dose inicial de opióide deve seguir a máxima “*Start low go slow*” com aumento gradual da dose de acordo com as necessidades do doente, com titulação frequente para reajuste de dose.⁴⁷

O opióide mais utilizado é a morfina, estando comprovada a eficácia na administração por via sistémica. O uso de opióides em aerossol não tem eficácia comprovada.^{14,48} A dose inicial recomendada em doentes *opioid-naive* é 2 mg de morfina (oral ou subcutânea) 4 a 6 vezes por dia, podendo ser administrada por via endovenosa ou subcutânea se a dispneia for muito intensa.⁷

Nas demências avançadas, a administração de opióides também é uma prática comum e eficaz no controlo da dispneia. Num estudo que envolveu 330 doentes paliativos com diferentes graus de patologia demencial verificou-se que, na última semana de vida, foi administrado pelo menos um opióide para controlo da dispneia a 71% dos doentes, associado a outra estratégia terapêutica em 58% dos casos.³⁹ O número de doentes sob terapêutica de opióides aumentou gradualmente até ao FDV, com maior incremento nas últimas 48h.

Alguns opióides, como a codeína e a morfina, apresentam metabolitos ativos que podem acumular-se no organismo de doentes na fase terminal, devido à disfunção renal que pode surgir nesta fase, aumentando o risco de delirium e outros efeitos adversos.⁴⁹ É importante a monitorização da função renal dos doentes e, se necessário, deve-se reduzir a dose de opióides durante a última fase de vida, uma vez que os efeitos adversos podem agravar a carga sintomática. A oxicodona, citrato de fentanil, metadona e hidromorfona apresentam menos efeitos adversos, podendo ser preferidos nestas situações.^{39,49}

3.2.2. Benzodiazepinas

Existe uma relação comprovada entre a dispneia e a ansiedade e perturbações depressivas. As benzodiazepinas são por essa razão utilizadas no controlo da dispneia em doentes em situação de ansiedade, depressão ou pânico. O lorazepam sublingual é eficaz a reduzir rapidamente tanto a ansiedade como a dispneia, apesar de existirem ainda poucos estudos controlados que confirmem esta redução.⁵⁰

Esta classe pode também ser utilizada como terapêutica adjuvante dos opióides, existindo estudos que comprovam a combinação eficaz de midazolam com morfina na potenciação do tratamento sintomático da dispneia, uma vez que há uma redução do consumo de oxigénio com a diminuição do estado ansioso.^{47,48}

As benzodiazepinas podem também ser consideradas como segunda ou terceira linha de tratamento, em doentes refratários a estratégias não farmacológicas e opióides.

3.2.3. Oxigenoterapia

A eficácia da oxigenoterapia no controlo da dispneia em doentes não hipoxémicos apresenta pouca evidência científica, independentemente da doença de base. Um estudo efectuado verificou que não existe diferença entre a administração de oxigénio e de ar ambiente por óculos nasais, com melhoria da dispneia e QDV em ambos os braços do estudo.^{14,47}

Na ELA e noutras doenças neuromusculares deve evitar-se a administração de oxigénio, uma vez que pode provocar depressão do centro respiratório, com consequente hipoventilação alveolar e retenção de dióxido de carbono, podendo agravar a dispneia e provocar mesmo paragem respiratória. A sua utilização nestes doentes está apenas recomendada se coexistir alguma patologia pulmonar que provoque hipoxémia, como uma infeção respiratória, ou em doentes em fase terminal que recusam suporte ventilatório, como medida de conforto.^{28,51}

3.2.4. Furosemida inalada

Apesar de não existirem estudos que comprovem a eficácia da furosemida na dispneia em DNG, a utilização deste fármaco em aerossol tem sido indicada para alívio da dispneia noutros contextos paliativos, ainda que com resultados ambíguos, sendo necessária mais investigação na sua aplicação.¹⁴

Pensa-se que a furosemida actue no alívio da dispneia promovendo a vasodilatação, aumentando a atividade dos receptores pulmonares e inibindo a atividade irritativa nas vias aéreas, através de uma acção indirecta nas terminações nervosas sensoriais do epitélio respiratório.^{14,48}

3.2.5. Anticolinérgicos

Ao longo da progressão das DNG, a acumulação de secreções respiratórias torna-se um achado frequente, mesmo em doentes sem disfunção bulbar.⁵⁰ Esta acumulação na via aérea dá origem a uma respiração ruidosa, descrita na literatura como *death rattles* ou estertor, podendo interferir com o sono, agravar a dispneia e aumentar a predisposição a infeções, além de ser um sinal muito stressante quando objetivada pela família.

Apesar de a evidência científica não ser robusta, os anticolinérgicos são administrados com frequência nestes doentes, reduzindo a produção de secreções, aumentando a broncodilatação e inibindo o espasmo. Esta classe inclui a atropina, butilescopolamina, bromidrato de escopolamina e o glicopirrolato, sendo este último aquele que apresenta menos efeitos centrais.⁵⁰

É importante reforçar que no controlo do estertor devem ser suspensas as terapêuticas fúteis, como fluidos endovenosos ou alimentação entérica, pois sem

isso o sofrimento respiratório do doente não irá melhorar, por mais que se instituem anticolinérgicos.

3.2.6. Sedação paliativa

O controlo do sofrimento dos doentes em CP pode ser difícil, particularmente nos últimos dias de vida, surgindo sintomas, como a dispneia, que são refratários às estratégias de controlo e podem interferir com o processo de uma morte tranquila.⁹ A sedação paliativa assume-se nesta situação como uma forma de diminuir o sofrimento dos doentes e baseia-se na administração de fármacos não-opioides, habitualmente benzodiazepinas, neurolépticos barbitúricos ou propofol, para reduzir o nível de consciência de modo a permitir o controlo de sintomas refratários, podendo variar desde sedação leve ou consciente até um estado de sedação profunda.

Do ponto de vista ético, esta abordagem deve ser distinguida da eutanásia, pois enquanto na sedação paliativa a intervenção é proporcional à intensidade de sintomas e tem como objetivo a redução do sofrimento incontrolável por outras estratégias, na eutanásia a intervenção farmacológica é feita com o objetivo primário de tirar a vida ao doente.⁹

3.3. Terapêutica não farmacológica

A abordagem multidisciplinar da dispneia assume ainda maior importância quando se fala em opções não farmacológicas, envolvendo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e outras áreas que sejam benéficas para o doente e família.

3.3.1. Ventilação não invasiva (VNI)

A utilização de VNI é recomendada a doentes com ELA quando a Capacidade Vital Forçada (FVC) é inferior a 50% ou antes em doentes com sintomas de hipoventilação, devendo mesmo ser ponderada para valores de FVC inferiores a 70%.^{31,51} Existe evidência de melhoria da QDV, podendo mesmo prolongar a sobrevida em alguns meses: um estudo demonstrou sobrevida de 216 dias com VNI vs 11 dias sem esta medida.^{26,30} A maioria dos doentes tem uma boa

adaptação a esta terapêutica, particularmente aqueles que apresentam dispneia muito intensa. Contudo, pode revelar-se difícil em doentes com disfunção bulbar marcada (pela disfagia e hiperssialorreia), com claustrofobia ou com demência frontotemporal concomitante. Para aqueles que toleram, a utilização do VNI traduz-se habitualmente num bom controlo sintomático, não apenas da dispneia mas também da insónia e fadiga.^{30,52} Apesar disso, verifica-se apenas cerca de 21% dos doentes com ELA utiliza VNI, um valor consideravelmente abaixo dos números recomendados.³⁰

Na EM, também a utilização de VNI está recomendada, particularmente em doentes durante o período de insuficiência respiratória aguda causada por um surto que afecte áreas relacionadas com a respiração, havendo redução da incidência da morte súbita.⁴¹ Após este período, alguns doentes podem manter a necessidade de VNI por não terem uma recuperação funcional total.

Aos doentes que não toleram VNI e desejam abandonar as medidas de suporte ventilatório, devem ser administrados sedativos ou opióides antes do abandono, de forma a evitar sensação de dispneia intensa e angustiante e sofrimento durante o processo.^{26,30} Mesmo em doentes que utilizem VNI e mantenham alguma sensação de dispneia, esta pode ser ultrapassada através da elevação da cabeceira da cama ou administração simultânea de opióides.⁵²

3.3.2. Ventilação mecânica invasiva (VMI)

Na ELA, por vezes os doentes optam pela VMI de longa duração, que pode prolongar a sobrevida em décadas.⁵² O papel da traqueostomia na VMI é um tema controverso e cuja prática varia de país para país. No Reino Unido é raramente utilizada e associada principalmente a doentes mais jovens ou em situações pré-diagnóstico no contexto de uma insuficiência respiratória aguda, tendo uma prevalência de cerca de 1-2%. Nos Estados Unidos da América a sua prevalência ronda os 5-8%. No Japão cerca de 1/3 dos doentes com ELA está traqueostomizado sob VMI.²⁶ Esta diferença parece estar associada a questões financeiras (o governo do Japão, por exemplo, cobre todas as despesas da VMI) e a diferentes atitudes culturais, existindo países como o Japão em que a decisão é maioritariamente tomada por familiares e profissionais de saúde e não pelo doente.³¹

Um dos principais problemas com esta técnica é que, apesar do aumento da sobrevida, a doença progride inexoravelmente e os doentes perdem gradualmente as capacidades motoras, comunicativas e cognitivas, ficando mesmo em estado *locked-in* em cerca 15% dos casos. Representa também uma sobrecarga considerável para o cuidador e restantes familiares do doente, tendo um estudo identificado em 30% dos cuidadores uma QDV inferior à do próprio doente.^{26,31}

A discussão de todas as opções terapêuticas deve ser feita de forma precoce, evitando que seja tomada uma decisão precipitada no contexto de urgência, por um doente com dispneia intensa e elevado sofrimento.

3.3.3. Reabilitação pulmonar e terapia respiratória

A reabilitação pulmonar inclui a cinesioterapia respiratória, apoio psicossocial e adopção de estratégias pelo doente como a respiração abdominal ou respiração contra os lábios em semi-oclusão. Existe evidência do benefício destas técnicas no alívio da dispneia, apesar de a maioria dos estudos ter sido realizada em patologias cardiopulmonares.

Na EM, a cinesioterapia respiratória pode ser considerada para melhorar a eliminação de secreções em doentes com tosse ineficaz, podendo associar-se algum agente farmacológico ou aparelhos de in-exsuflação mecânica.⁴³ Apesar de diversos estudos terem comprovado aumento da força muscular respiratória através da cinesioterapia, as melhorias a nível da eficácia da tosse e da dispneia são controversas.^{41,43} No entanto, a reabilitação pulmonar pode ter um impacto positivo na componente afectiva da dispneia, pelo que estes doentes podem ter benefício na sua realização.

Também na ELA é importante a terapia respiratória para otimizar a eliminação de secreções, estando esta capacidade directamente relacionada com o sucesso do VNI nestes doentes.^{31,51} O reflexo da tosse está particularmente afectado nos doentes com disfunção bulbar, habitualmente quando o débito do pico da tosse é inferior a 160L/min. As técnicas respiratórias utilizadas nestes doentes incluem compressões manuais, aparelhos de in-exsuflação mecânica, aplicação de vibrações na parede torácica e estimulação elétrica neuromuscular.^{14,31}

3.3.4. Medidas gerais de apoio

Além das medidas específicas já referidas, existem algumas medidas gerais que permitem melhorar o conforto do doente e que parecem de alguma forma reduzir a dispneia, no entanto são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia na população paliativa e em populações específicas com DNG.¹⁴

Estas medidas incluem:

- mudanças posturais, como elevação da cabeceira da cama ou utilização de materiais que ajudem a manter a postura adequada (ex.: apoios para a cabeça nos doentes com fraqueza dos músculos do pescoço, na ELA);²³
- apoio psicossocial, com terapia cognitivo-comportamental e exploração de ansiedades e medos do doente, desmistificando a doença;²³
- apoio espiritual, religioso ou não, particularmente no FDV;
- utilização de uma ventoinha direcionada à face, pois a estimulação de receptores faciais está associada à diminuição da sensação de dispneia;¹⁴
- técnicas de relaxamento ou meditação;
- acupuntura, observando-se melhoria da função pulmonar e maior tolerância ao exercício – pensa-se que estes resultados estejam relacionados com a libertação de opióides endógenos durante as sessões.

A aspiração de secreções não deve fazer parte da abordagem de base ao doente com *death rattles* uma vez que quando não realizada com cuidado pode provocar lesões da mucosa, aumentando a irritação da via aérea e produção de mais secreções.⁵⁰

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As principais considerações éticas nas DNG estão relacionadas com o consentimento informado do doente e família. O planeamento avançado de cuidados é de extrema importância nestas doenças, pois permite a discussão antecipada acerca da evolução e prognóstico e definição das estratégias terapêuticas que o doente deseja ou não que sejam efectuadas, enquanto este ainda apresenta capacidades cognitivas intactas e/ou capacidade comunicativa.⁹ À medida que a DNG progride, a deterioração cognitiva acentua-se e certas decisões tornam-se mais difíceis, aumentando o risco de se adoptar uma medida com a qual o doente não concordaria.

A decisão de extubação e término da VMI representa um exemplo da importância da discussão precoce das opções terapêuticas com o doente e família. Num estudo realizado na Alemanha, 66% dos doentes sob VMI foram intervencionados em contexto de urgência e, desses, 81% não tinham dado o consentimento informado.³¹ Isto significa que a maioria destes doentes não teve tempo ou não dispôs de informação suficiente para decidir conscientemente sobre as intervenções terapêuticas disponíveis.

De facto, é inclusive defendida que a avaliação da dispneia e discussão de opções devem ser feitas de forma periódica com doente e família, pois as crenças e vontades do doente podem alternar com a fase da doença e o tipo de medidas já instituídas, dependendo da informação que foram recolhendo e da vivência da própria doença.²⁶

Uma forma de o doente garantir que os seus interesses estão protegidos é através da elaboração de uma Diretiva Antecipada de Vontade (DAV).⁹ Este documento permite ao doente declarar antecipadamente a sua vontade acerca de que cuidados de saúde, procedimentos ou intervenções deseja ou não receber numa situação em que se encontre incapaz de tomar decisões autonomamente, tais como a VMI, colocação de gastrostomia, extubação caso se encontre em estado *locked-in*, manobras de reanimação, etc. A DAV apresenta no entanto algumas limitações: a interpretação das vontades expressas pelo doente pode ser variável entre diferentes profissionais de saúde, por considerarem que a situação clínica real em que o doente se encontra não é exactamente aquela prevista na DAV, acabando por vezes por tomar decisões e realizar intervenções que podem ir contra a vontade do doente.

CONCLUSÃO

A dispneia é um sintoma multifactorial e multidimensional, resultando frequentemente da interação entre diferentes mecanismos fisiopatológicos, em particular nos indivíduos com doença avançada. É um dos sintomas mais frequentes em CP e, quando não controlado, representa uma fonte de stress e sofrimento para o doente e família. A sua prevalência é variável entre diferentes populações paliativas:

Independente da natureza da DNG, do quadro clínico do doente e do prognóstico, a dispneia é um sintoma que acaba por aflorar no quadro clínico destes doentes, e a sua prevalência aumenta exponencialmente na última fase das suas vidas.

O controlo eficaz da dispneia requer, em primeira instância, que esta seja corretamente identificada e avaliada. As escalas de avaliação de dispneia atualmente disponíveis não são orientadas para as DNG, sendo generalistas ou estudadas para outras populações paliativas. Além disso baseiam-se na autoavaliação do doente, o que, apesar de continuar a ser o método mais fiável de avaliação da dispneia segundo a *American Thoracic Society*, não é possível em grande parte dos doentes com DNG avançadas, que apresentam dificuldades comunicativas, alterações cognitivas e/ou do estado de consciência. A RDOS, por ser uma escala observacional, parece promissora, permitindo identificar doentes dispneicos incapazes de reportar o sintoma e ajustar a terapêutica de forma a melhorar o controlo da dispneia, no entanto deve ser investigada a sua aplicação direccionada às DNG. É necessário o desenvolvimento de escalas adaptadas à realidade dos doentes neurológicos em CP.

O controlo da dispneia nas DNG requer frequentemente a conjugação de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, existindo diferentes níveis de evidência para cada uma das estratégias atualmente propostas: o uso de opióides, VNI e a reabilitação pulmonar são as estratégias que apresentam eficácia comprovada no alívio da dispneia nas diferentes DNG abordadas neste trabalho. Nestes doentes, pela progressão lenta e insidiosa da doença, torna-se ainda mais importante a discussão precoce das opções terapêuticas disponíveis, de modo a prevenir uma intervenção urgente que não se revelaria desejável para o doente.

Apesar dos avanços científicos em CP ao longo das últimas décadas, a maioria dos estudos conduzidos incluem doentes paliativos com doenças não neurológicas, e o tratamento da dispneia é empírico ou baseado em normas clínicas de CP, não existindo uma sistematização ou evidência científica robusta a nível das opções

terapêuticas e doses medicamentosas para a maioria das doenças neurológicas. É por isso necessário continuar a investigar a eficácia das estratégias de controlo da dispneia nas DNG e definir normas de orientação para estes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Connor SR, Sepulveda Bermedo MC. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life.*; 2014. https://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf.
2. Davies E, Higginson JI. *The Solid Facts: Palliative Care.*; 2004. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98418/E82931.pdf.
3. Chahine LM, Malik B, Davis M. Palliative care needs of patients with neurologic or neurosurgical conditions. *Eur J Neurol.* 2008;15(12):1265-1272.
4. Fennell ML, Teno JM, Weitzen S, et al. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *J Palliat Med.* 2001;4(4):457-464.
5. Crosby V, Young C, Chaudhuri KR, et al. How integrated are neurology and palliative care services? Results of a multicentre mapping exercise. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1-7.
6. Oliver D, Silber E. End of life care in neurological disease. In: Oliver D, ed. *End of Life Care in Neurological Disease.* ebook. London: Springer; 2013.
7. Voltz R, Lorenzl S, Nübling GS. Neurological disorders other than dementia. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
8. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):660-677.
9. Booth S, Dudgeon D. Breathlessness in neurological disease. In: Booth S, Dudgeon D, eds. *Dyspnoea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 2006.
10. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-452.
11. Beach D, Schwartzstein RM. The genesis of breathlessness. What do we understand? In: Booth S, Dudgeon D, eds. *Dyspnoea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 2006.
12. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, et al. Dyspnea Review for the Palliative Care Professional: Assessment, Burdens, and Etiologies. *J Palliat Med.* 2011;14(10):1167-1172.
13. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary

- approach. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1750-1762.
14. Chan K-S, Tse DMW, Sham MMK. Dyspnoea and other respiratory symptoms in palliative care. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
 15. Brennan CW, Mazanec P. Dyspnea management across the palliative care continuum. *J Hosp Palliat Nurs*. 2011;13(3):130-139.
 16. Herzog M, Sucec J, Van Diest I, et al. Observing dyspnoea in others elicits dyspnoea, negative affect and brain responses. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702682. doi:10.1183/13993003.02682-2017
 17. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58-69.
 18. Currow DC, Davidson PM, Smith J, et al. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):680-690.
 19. Campbell ML. Dyspnea prevalence, trajectories, and measurement in critical care and at life's end. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(2):168-171.
 20. Maessen M, Veldink JH, Van Den Berg LH, et al. Requests for euthanasia: origin of suffering in ALS, heart failure, and cancer patients. *J Neurol*. 2010;257(7):1192-1198.
 21. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler J*. 2017;23(7):923-927.
 22. Belvisi D, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. The clinical correlates of suicidal ideation in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2019;pii:S1353-8020(19)30093-8.
 23. Mark Lee. Physical symptoms in neurological conditions. In: Oliver D, ed. *End of Life Care in Neurological Disease*. ebook. London: Springer; 2013.
 24. Gysels MH, Higginson IJ. The lived experience of breathlessness and its implications for care: A qualitative comparison in cancer, COPD, heart failure and MND. *BMC Palliat Care*. 2011;10(1):15.
 25. Ohnsorge K, Rehmann-Sutter C, Streeck N, et al. Wishes to die at the end of life and subjective experience of four different typical dying trajectories. A qualitative interview study. *PLoS One*. 2019;14(1):1-26.
 26. Oliver DJ. Palliative care in motor neurone disease: where are we now? *Palliat Care*.

2019;12:1-14.

27. Direção Geral de Saúde. *Rede de Referência Hospitalar Em Neurologia*. Lisboa; 2016. Acedido em 28 de Março de 2019: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/05/RRH-Neurologia-Para-CP.pdf>.
28. Joyce N, Karam CY, Paganoni S, et al. Palliative care issues in amyotrophic lateral sclerosis: an evidenced-based review. *Am J Hosp Palliat Med*. 2014;33(1):84-92.
29. Oliver D. Dyspnoea in motor neurone disease (amyotrophic lateral sclerosis). In: Ahmedzai SH, Muers MF, eds. *Supportive Care in Respiratory Disease*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2005.
30. Blackhall LJ. Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: Where we are, and the road ahead. *Muscle and Nerve*. 2012;45(3):311-318.
31. Tripodoro VA, De Vito E. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2:173-179.
32. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, et al. Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(1):5-15.
33. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901-905.
34. Baille G, Chenivresse C, Perez T, et al. Dyspnea: An underestimated symptom in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2019;60:162-166.
35. Torsney K, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47(1):35-39.
36. Ko PW, Kang K, Lee HW. Levodopa-induced respiratory dysfunction confirmed by levodopa challenge test: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12488.
37. Widera E, Bernacki R. Dementia. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
38. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2017;25(1):59-70.
39. Hendriks SA, Smalbrugge M, Hertogh CPM, et al. Dying with dementia: symptoms, treatment, and quality of life in the last week of life. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(4):710-720.
40. Soares LGL, Peçanha C, Pereira R, et al. Prevalence and intensity of dyspnea, pain, and agitation among people dying with late stage dementia compared with people dying with advanced cancer: a single-center preliminary study in Brazil. *Ann Palliat Med*. 2018;7(4):437-443.
41. Taveira FM, Teixeira AL, Domingues RB. Complicações respiratórias na Esclerose

- Múltipla. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(4):16-24.
42. Mutluay FK, Gürses HN, Saip S. Effects of multiple sclerosis on respiratory functions. *Clin Rehabil*. 2005;19(4):426-432.
 43. Tzelepis GE, McCool FD. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respir Med*. 2015;109(6):671-679.
 44. Ingham JM, Moore HM, Phillips JL, et al. The measurement of, and tools for, pain and other symptoms. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
 45. Campbell ML, Templin T, Walch J. A respiratory distress observation scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med*. 2010;13(3):285-290.
 46. Campbell ML, Templin TN. Intensity cut-points for the respiratory distress observation scale. *Palliat Med*. 2015;29(5):436-442.
 47. Gonçalves A, Nunes L, Sapeta P. Controlo da dispneia: estratégias , farmacológicas e não farmacológicas , para o seu alívio num contexto de cuidados paliativos. 2012. <http://hdl.handle.net/10400.11/1475>.
 48. Machado PM. Dispneia no doente paliativo: incidência, abordagens e sua efetividade. 2012. <http://hdl.handle.net/10400.14/10516>.
 49. Romaine G. The use of opioids for dyspnea in advanced disease. *Can Med Assoc J*. 2011;183(10):1170.
 50. Sykes N. Care at the End of Life. In: Oliver D, ed. *End of Life Care in Neurological Disease*. ebook. London: Springer; 2013.
 51. Direção Geral de Saúde. *Cuidados Respiratórios Domiciliários: Prescrição de Ventiloterapia e Outros Equipamentos*. Lisboa; 2015. <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Cuidados-Respiratórios-Domiciliários-Prescrição-de-Ventiloterapia-e-outros-Equipamentos.pdf>.
 52. Oliver D. Palliative care for patients with motor neurone disease: current challenges. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2016;6:65-72.